

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-114780

(P2002-114780A)

(43) 公開日 平成14年4月16日 (2002.4.16)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマート* (参考)
C 0 7 D 403/04		C 0 7 D 403/04	4 C 0 6 3
401/14		401/14	4 C 0 8 6
409/14		409/14	
// A 6 1 K 31/4178		A 6 1 K 31/4178	
31/4439		31/4439	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-310684(P2000-310684)

(22) 出願日 平成12年10月11日 (2000.10.11)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(71) 出願人 000173762

財団法人和模中央化学研究所

神奈川県和模原市西大沼4丁目4番1号

(72) 発明者 太田 知己

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製

薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

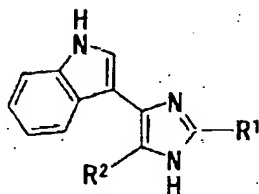
(54) 【発明の名称】 4-(3-インドリル) イミダゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 インターロイキン-6 (IL-6) 産生抑制作用を有する化合物を提供し、ひいてはIL-6の異常産生を伴う疾患、すなわち、リウマチ等の免疫性疾患や多発性骨髄腫等の腫瘍性疾患の治療薬として役立てることにある。

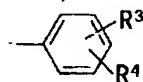
【解決手段】 式

【化1】



【式中、R1は式

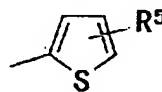
【化2】



(式中、R3及びR4は同一または異なって水素原子、ハ

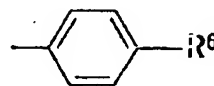
ロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ペルフルオロアルキル基またはシアノ基を示す。) で表される基、式

【化3】



(式中、R5はハロゲン原子を示す。) で表される基またはC₃₋₆シクロアルキル基とし、R2はピリジル基または式

【化4】

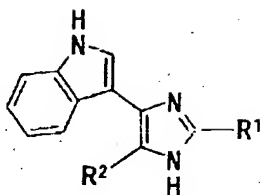


(式中、R6はC₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₂₋₈ジアルキルアミノ基、C₁₋₃ペルフルオロアルキル基、2-フェニルエチル基または2-フェニルエチル基を示す。) で表される基を示す。] で表される4-(3-インドリル) イミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

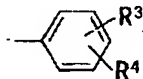
【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】

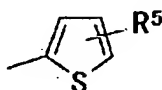
【式中、R¹は式

【化2】



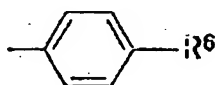
(式中、R³及びR⁴は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ペルフルオロアルキル基またはシアノ基を示す。)で表される基、式

【化3】



(式中、R⁵はハロゲン原子を示す。)で表される基またはC₃₋₆シクロアルキル基を示し、R²はピリジル基または式

【化4】



(式中、R⁶はC₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₂₋₈ジアルキルアミノ基、C₁₋₃ペルフルオロアルキル基、2-フェニルエチル基または2-フェニルエチル基を示す。)で表される基を示す。]で表される4-(3-インドリル)イミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インターロイキン-6 (IL-6) 産生阻害作用を有する4-(3-インドリル)イミダゾール誘導体及びその薬学的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】インターロイキン-6 (IL-6) の異常産生が関与する疾患としてはリウマチ等の免疫性疾患と多発性骨髄腫等の腫瘍性疾患があり、いくつかの疾患では、IL-6のシグナル伝達を阻害することが有効な治療法になり得ることが報告されている。よって、IL-6産生抑制作用を有する化合物はこれら疾患の治療薬として有効である。

【0003】一方、4-(3-インドリル)イミダゾー

ル誘導体としては、特開平2-188579号公報に4-(3-インドリル)-5-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルイミダゾールが開示されているが、IL-6産生抑制作用については何ら記載されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、インターロイキン-6 (IL-6) 産生抑制作用を有する化合物を提供し、IL-6の異常産生を伴う疾患、すなわち、リウマチ等の免疫性疾患や多発性骨髄腫等の腫瘍性疾患の治療薬として役立てることにある。

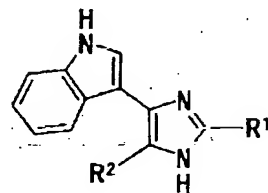
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、インターロイキン-6 (IL-6) 産生阻害作用を有する化合物を鋭意検討した結果、ある種の4-(3-インドリル)イミダゾール骨格を有する化合物が当該目的を満たすことを見出し、さらにその知見に基づき本発明を完成した。

【0006】すなわち本発明は、式

【0007】

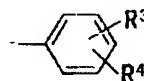
【化5】



【0008】【式中、R¹は式

【0009】

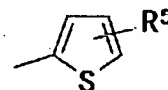
【化6】



【0010】(式中、R³及びR⁴は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ペルフルオロアルキル基またはシアノ基を示す。)で表される基、式

【0011】

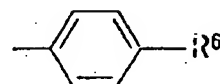
【化7】



【0012】(式中、R⁵はハロゲン原子を示す。)で表される基またはC₃₋₆シクロアルキル基を示し、R²はピリジル基または式

【0013】

【化8】



【0014】(式中、R⁶はC₁₋₆アルキルチオ基、C

1-6アルキルスルフィニル基、C₂₋₈ジアルキルアミノ基、C₁₋₃ペルフルオロアルキル基、2-フェニルエチル基または2-フェニルエチニル基を示す。)で表される基を示す。]で表される4-(3-インドリル)イミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩である。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明においてC₁₋₆アルキル基とは炭素数1~6の直鎖または分枝状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0016】ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

【0017】C₁₋₆アルコキシ基とは炭素数1~6の直鎖または分枝状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0018】C₁₋₃ペルフルオロアルキル基とは炭素数1~3の直鎖または分枝状フルオロアルキル基を意味し、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基等を挙げることができる。

【0019】C₁₋₆アルキルチオ基とは炭素数1~6の直鎖または分枝状のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。

【0020】C₃₋₆シクロアルキル基とは炭素数3~6のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル

基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

【0021】C₁₋₆アルキルスルフィニル基とは炭素数1~6の直鎖または分枝状のアルキルスルフィニル基を意味し、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基等が挙げられる。

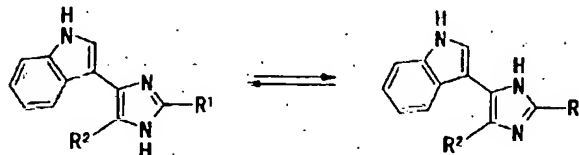
【0022】C₂₋₈ジアルキルアミノ基とは炭素数2~8の直鎖または分枝状のジアルキルアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

【0023】また、薬学的に許容される塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩やメタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等を挙げることができる。

【0024】また、式(1)の化合物は、そのイミダゾール部分に以下に示すような互変異性体を有し、これらの互変異性体も本発明の化合物の範囲に含まれる。

【0025】

【化9】

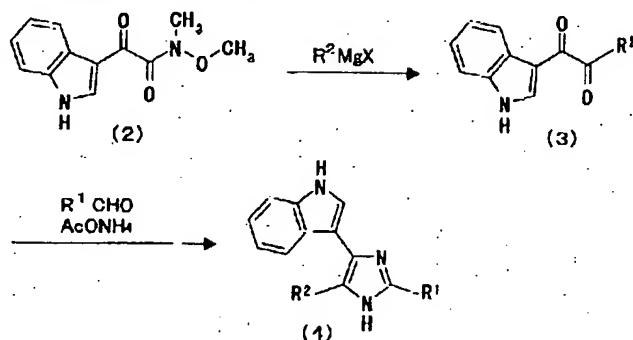


【0026】(式中、R¹及びR²は前記と同意義である。)

本発明の化合物は、例えば下記に示す製造スキームにより製造することができる。

【0027】

【化10】



【0028】(式中、R¹及びR²は前記と同意義であり、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。)

すなわち、市販の3-インドールグリオキシル酸クロライドとO、N-ジメチルヒドロキシルアミンとから文献既知の方法で合成されるN-メトキシ-N-メチル-3-

-インドールグリオキシル酸アミド(2)をグリニア試薬(R²MgX)で処理することにより1, 2-ジケトン(3)を得ることができる。

【0029】ここで、反応溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を用いることができ、反応温度は-20℃~室温である。

【0030】次に、1, 2-ジケトン(3)とアルデヒドとをアンモニウム塩存在下、反応させて本発明化合物(4)を得ることができる。

【0031】ここで、反応溶媒には酢酸等を用いることができ、アンモニウム塩としては酢酸アンモニウム等を用いることができる。また、反応温度としては室温から還流温度である。

【0032】

【発明の効果】本発明の化合物はインターロイキン-6

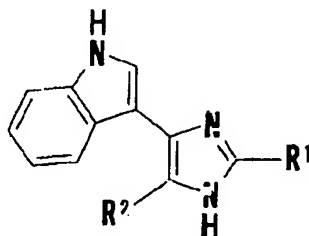
(IL-6)産生抑制作用を有し、IL-6の異常産生を伴う疾患、すなわち、リウマチ等の免疫性疾患や多発性骨髄腫等の腫瘍性疾患の治療薬として有効である。

【0033】

【実施例】以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。また、実施例1～22により製造した化合物の構造式を表1に示す。

【0034】

【表1】



		R ¹	R ²
1	SKA0946	4-Br-2-thienyl	4-CF ₃ C ₆ H ₄
2	SKA0947	4-MeC ₆ H ₄	4-CF ₃ C ₆ H ₄
3	SKA0948	4-MeOC ₆ H ₄	4-CF ₃ C ₆ H ₄
4	SKA0955	4-Br-2-thienyl	4-MeSC ₆ H ₄
5	SKA0956	cyclohexyl	4-MeSC ₆ H ₄
6	SKA0966	4-Br-2-thienyl	4-Me ₂ NC ₆ H ₄
7	SKA0967	4-MeC ₆ H ₄	4-Me ₂ NC ₆ H ₄
8	SKA0971	4-MeC ₆ H ₄	2-pyridyl
9	SKA0972	4-Br-2-thienyl	2-pyridyl
10	SKA0973	cyclohexyl	2-pyridyl
11	SKA0987	C ₆ H ₅	4-(C ₆ H ₅ CH=CH)C ₆ H ₄

【0035】

【表2】

		R ¹	R ²
12	SKA0988	4-CF ₃ C ₆ H ₄	4-(C ₆ H ₅ CH=CH)C ₆ H ₄
13	SKA0991	C ₆ H ₅	4-CF ₃ C ₆ H ₄
14	SKA1001	2-CF ₃ C ₆ H ₄	4-(C ₆ H ₅ CH=CH)C ₆ H ₄
15	SKA1014	2,6-F ₂ C ₆ H ₃	4-CF ₃ C ₆ H ₄
16	SKA1018	cyclohexyl	4-CF ₃ C ₆ H ₄
17	SKA0957	4-Br-2-thienyl	4-MeSOC ₆ H ₄
18	SKA0958	cyclohexyl	4-MeSOC ₆ H ₄
19	SKA0989	C ₆ H ₅	4-(C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄
20	SKA0990	4-CF ₃ C ₆ H ₄	4-(C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄
21	SKA1002	2-CF ₃ C ₆ H ₄	4-(C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄
22	SKA1013	2,6-F ₂ C ₆ H ₃	4-(C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄

【0036】参考例1

N-メトキシ-N-メチル-3-インドールグリオキシル酸アミド

インドール-3-グリオキシルクロライド (21.65g, 104mmol) と N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (10.5g, 108mmol) をジクロロメタン (100ml) に溶解し、氷冷下ピリジン (19g, 238ml) を滴下した。反応終了後、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン (1:4)] で精製し、表題化合物 (17.9g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 3.36 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.24-7.44 (m, 3H), 7.81 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.32 (dd, J=2.0, 7.0Hz, 1H), 9.38 (bs, 1H)。

【0037】参考例2

1-(3-インドリル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンジオン

N-メトキシ-N-メチル-3-インドールグリオキシル酸アミド (13.3g, 57.3mmol) のテトラヒドロフラン (70ml) 溶液に氷冷下、4-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロマイド [4-ブロモベンゾトリフルオライド (25.6g, 114mmol) とマグネシウム (2.70g, 117mmol) とから調製] のテトラヒドロフラン (250ml) 溶液を滴下し、2時間攪拌した。一晩放置後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒: 酢酸

エチル-クロロホルム (1:4)] にて精製して、表題化合物 (8.0g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.51 (m, 3H), 7.76 (d, J=8Hz, 2H), 8.01 (d, J=3Hz, 1H), 8.23 (d, J=8Hz, 2H), 8.44-8.52 (m, 1H), 8.88 (bs, 1H)。

以下の化合物は参考例2と同様にして合成した。

【0038】参考例3

1-(3-インドリル)-2-(4-メチルチオフェニル)エタンジオン

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 2.55 (s, 3H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.17-8.23 (m, 1H), 12.40 (brs, 1H)。

【0039】参考例4

1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2-(3-インドリル)エタンジオン

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 3.05 (s, 6H), 6.78 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.77 (d, J=9.2Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.15-8.22 (m, 1H), 12.27 (brs, 1H)。

【0040】参考例5

1-(3-インドリル)-2-(2-ピリジル)エタンジオン

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 7.26-7.34 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 8.09-8.23 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.67-8.71 (m, 1H), 12.34 (brs, 1H)。

【0041】参考例6

(E)-1-(3-インドリル)-2-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]エタンジオン

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 7.27-7.48 (m, 7H), 7.52-7.61

(m, 1H), 7.68(dd, J=1.5, 8.4Hz, 2H), 7.82(d, J=8.6Hz, 2H), 7.98(d, J=8.6Hz, 2H), 8.19(s, 1H), 8.22-8.27(m, 1H), 12.42(brs, 1H)。

【0042】参考例7

(Z)-1-(3-インドリル)-2-[4-(2-フェニルエチニル)フェニル]エタンジオン

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 6.71(d, J=12.5Hz, 1H), 6.84(d, J=12.5Hz, 1H), 7.20-7.36(m, 7H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52-7.58(m, 1H), 7.85(d, J=8.4Hz, 2H), 8.17-8.23(m, 1H), 8.18(s, 1H), 12.42(brs, 1H)。

【0043】実施例1

2-(4-ブromo-2-チエニル)-4-(3-インドリル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール(SKA0946)

1-(3-インドリル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタンジオン(159mg, 0.50mmol)、酢酸アンモニウム(385mg, 5.0mmol)、4-ブromo-2-チオフェンカルボキサルデヒド(191mg, 1.0mmol)の酢酸(5.0ml)溶液を還流下、5時間攪拌した。反応後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で有機層を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(展開液: ヘキサン: 酢酸エチル=6:1から3:1)により精製し、表題化合物(165mg)を得た。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 6.99(m, 1H), 7.14(d, J=7.9Hz, 1H), 7.17(m, 1H), 7.51(d, J=8.2Hz, 1H), 7.55(d, J=8.3Hz, 2H), 7.64(d, J=1.3Hz, 1H), 7.68(d, J=2.5Hz, 1H), 7.70(d, J=1.3Hz, 1H), 7.78(d, J=8.3Hz, 2H), 11.59(brs, 1H), 12.89(brs, 1H)。

実施例1と同様の方法により以下の実施例2~16の化合物を製造した。

【0044】実施例2

4-(3-インドリル)-2-(4-メチルフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール(SKA0947)

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 2.34(s, 3H), 6.97(m, 1H), 7.12(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16(m, 1H), 7.29(d, J=8.1Hz, 2H), 7.50(d, J=7.5Hz, 1H), 7.82(d, J=8.1Hz, 2H), 7.99(d, J=8.0Hz, 2H), 11.56(s, 1H), 12.63(s, 1H)。

【0045】実施例3

4-(3-インドリル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール(SKA0948)

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 3.81(s, 3H), 6.85-7.23(m, 3H), 7.04(d, J=8.5Hz, 2H), 7.52(m, 1H), 7.54(d, J=8.6Hz, 2H), 7.67(d, J=2.3Hz, 1H), 7.82(d, J=8.5Hz, 2H), 8.03(d, J=8.6Hz, 2H), 11.55(brs, 1H), 12.55(brs, 1H)。

【0046】実施例4

2-(4-ブromo-2-チエニル)-4-(3-インド

リル)-5-(4-メチルチオフェニル)-1H-イミダゾール(SKA0955)

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 2.50(s, 3H), 6.97(m, 1H), 7.10(d, J=8.0Hz, 2H), 7.09-7.22(m, 2H), 7.48(m, 1H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 7.56-7.73(m, 2H), 7.65(s, 1H), 11.31(brs, 1H), 11.69(brs, 1H)。

【0047】実施例5

2-シクロヘキシル-4-(3-インドリル)-5-(4-メチルチオフェニル)-1H-イミダゾール(SKA0956)

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 1.26(m, 1H), 1.29-1.42(m, 2H), 1.53-1.66(m, 2H), 1.69(m, 1H), 1.75-1.86(m, 2H), 1.94-2.03(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.69(m, 1H), 6.93(m, 1H), 7.04(d, J=8.2Hz, 2H), 7.05-7.16(m, 2H), 7.37(brd, 1H), 7.44(d, J=8.2Hz, 1H), 7.47(d, J=8.2Hz, 2H), 7.47(d, J=2.8Hz, 1H), 11.35(s, 1H), 11.67(s, 1H)。

【0048】実施例6

2-(4-ブromo-2-チエニル)-4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-(3-インドリル)-1H-イミダゾール(SKA0966)

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 2.93(s, 6H), 6.04(d, J=7.7Hz, 2H), 7.10(m, 1H), 7.19(brs, 1H), 7.23(m, 1H), 7.30(brs, 1H), 7.36(brs, 1H), 7.42(d, J=8.3Hz, 1H), 7.46(brs, 2H), 7.60(brs, 1H), 8.28(brs, 1H)。

【0049】実施例7

4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-(3-インドリル)-2-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール(SKA0967)

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 2.93(s, 6H), 6.65(d, J=7.8Hz, 2H), 7.09(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.25(d, J=7.3Hz, 2H), 7.38(brs, 1H), 7.41(d, J=8.2Hz, 1H), 7.50(brd, 2H), 7.61(d, J=7.3Hz, 1H), 7.82(d, J=8.2Hz, 2H), 8.29(brs, 1H)。

【0050】実施例8

4-(3-インドリル)-2-(4-メチルフェニル)-5-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール(SKA0971)

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 2.36(s, 3H), 6.96(m, 1H), 7.08-7.16(m, 2H), 7.29(d, J=8.1Hz, 2H), 7.44(m, 1H), 7.62(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.85(d, J=2.6Hz, 1H), 7.88(d, J=7.9Hz, 1H), 8.01(d, J=7.9Hz, 2H), 8.35(d, J=4.1Hz, 1H), 11.37(s, 1H), 12.53(s, 1H)。

【0051】実施例9

2-(4-ブromo-2-チエニル)-4-(3-インドリル)-5-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール(SKA0972)

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 6.97(m, 1H), 7.08-7.21(m, 2H), 7.31(d, J=6.6Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.61(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.80(d, J=6.8Hz, 1H), 7.89(brs, 1H), 8.38(brs, 1H), 11.42(brs, 1H), 12.80(brs, 1H)。

【0052】実施例10

2-シクロヘキシル-4-(3-インドリル)-5-(2-ピリジル)-1 H-イミダゾール (SKA0973)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.12-1.98 (m, 8H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 6.92-7.09 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.23-7.41 (m, 4H), 7.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.48 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.80 (brs, 1H)。

【0053】実施例11

(E)-4-(3-インドリル)-2-フェニル-5-[4-(2-フェニルエテニル)フェニル]-1 H-イミダゾール (SKA0987)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.06 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.43-7.56 (m, 6H), 7.69 (brd, 2H), 7.94 (d, J=7.4Hz, 2H), 8.44 (brs, 1H), 9.40 (brs, 1H)。

【0054】実施例12

(E)-4-(3-インドリル)-5-[4-(2-フェニルエテニル)フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 H-イミダゾール (SKA0988)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.08 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 4H), 8.41 (brs, 1H), 9.47 (brs, 1H)。

【0055】実施例13

4-(3-インドリル)-2-フェニル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 H-イミダゾール (SKA0991)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.15 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 6H), 7.85 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.93 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.46 (brs, 1H), 9.36 (brs, 1H)。

【0056】実施例14

(Z)-4-(3-インドリル)-5-[4-(2-フェニルエテニル)フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 H-イミダゾール (SKA1001)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 6.55 (s, 2H), 7.09-7.22 (m, 6H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.60-7.72 (m, 2H), 7.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.48 (brs, 1H), 9.42 (brs, 1H)。

【0057】実施例15

2-[2,6-ジフルオロフェニル]-4-(3-インドリル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 H-イミダゾール (SKA1014)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.03-7.11 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.38 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.87 (brs, 2H), 8.51 (brs, 1H), 9.72 (brs, 1H)。

【0058】実施例16

2-シクロヘキシル-4-(3-インドリル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 H-イミダゾール (SKA1018)

¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) δ: 1.27-1.76 (m, 5H), 1.76-1.96

(m, 3H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.28 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.58 (brs, 1H), 8.87 (brs, 1H)。

【0059】実施例17

2-(4-ブromo-2-チエニル)-4-(3-インドリル)-5-(4-メチルスルフィニルフェニル)-1 H-イミダゾール (SKA0957)

2-(4-ブromo-2-チエニル)-4-(3-インドリル)-5-(4-メチルチオフェニル)-1 H-イミダゾール (140mg, 0.30mmol) の酢酸 (5.0mL) 溶液に、過硫酸カリウム (99mg, 0.36mmol) の水 (2.7mL) 溶液を室温で8時間攪拌した。反応後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄した。減圧下で有機層を濃縮したのち、カラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (40mg) を得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 2.69 (s, 3H), 6.98 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 11.56 (s, 1H), 12.84 (s, 1H)。実施例17と同様の方法により以下の化合物を製造した。

【0060】実施例18

2-シクロヘキシル-4-(3-インドリル)-5-(4-メチルスルフィニルフェニル)-1 H-イミダゾール (SKA0958)

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27 (m, 1H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 2H), 11.41 (brs, 1H), 11.82 (brs, 1H)。

【0061】実施例19

4-(3-インドリル)-2-フェニル-5-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]-1 H-イミダゾール (SKA0989)

水素気流下、(E)-4-(3-インドリル)-2-フェニル-5-[4-(2-フェニルエテニル)フェニル]-1 H-イミダゾール (63 mg, 0.14 mmol) と10%パラジウム炭素 (5.0mg) のメタノール (5.0mL) 溶液を室温で1時間攪拌した。反応後セライト濾過により触媒を除去し、溶液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (展開液: ヘキサン: 酢酸エチル=4:1~3:1) により精製し、表題化合物 (57mg) を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 2.89 (s, 4H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.60 (brs, 2H), 7.93 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.35 (brs, 1H), 9.30 (brs, 1H)。

実施例19と同様の方法により以下の実施例20~22

の化合物を製造した。

【0062】実施例20

4-(3-インドリル)-5-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール(SKA0990)

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 2.89(s, 4H), 7.08(d, J=8.0Hz, 2H), 7.12(m, 1H), 7.13-7.21(m, 3H), 7.22-7.31(m, 3H), 7.37(d, J=2.5Hz, 1H), 7.45(d, J=8.2Hz, 1H), 7.52(m, 1H), 7.58(brs, 2H), 7.69(d, J=8.2Hz, 2H), 8.04(d, J=8.2Hz, 2H), 8.37(brs, 1H), 9.50(brs, 1H)。

【0063】実施例21

4-(3-インドリル)-5-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール(SKA1002)

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 7.07(d, J=7.2Hz, 2H), 7.12-7.21(m, 3H), 7.22-7.31(m, 2H), 7.34(brs, 1H), 7.40(brs, 1H), 7.44(d, J=7.8Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.63-7.74(m, 3H), 7.78(d, J=7.9Hz, 1H), 8.24(d, J=7.8Hz, 1H), 8.50(brs, 1H), 9.44(brs, 1H)。

【0064】実施例22

2-[2,6-ジフルオロフェニル]-4-(3-インドリル)-5-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]-1H-イミダゾール(SKA1013)

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 7.01-7.09(m, 4H), 7.11(m, 1H), 7.15(d, J=8.0Hz, 2H), 7.17(m, 1H), 7.20-7.28(m, 3H), 7.30(m, 1H), 7.34(d, J=2.2Hz, 1H), 7.41(d, J=8.1Hz, 1H), 7.54(brd, 1H), 7.60(brs, 2H), 8.48(brs, 1H), 9.70(brs, 1H)。

【0065】試験例1

IL-6産生抑制作用

正常ヒト滑膜間質細胞を10%FBS添加D-MEM培養液に懸濁させた状態で96well plateに5×10⁵ cells/well 蒔き込み、CO₂インキュベーター(37℃、5%CO₂)にて三日間培養した。培養プレートの培養液を除去した後の細胞に、新しい培地とともにIL-1αと被験化合物溶液を、それぞれ最終濃度が10pg/ml、12.5μM(メタノールまたはジメチルスルホキシド0.25%)となるように添加した。CO₂インキュベーター(37℃、5%CO₂)にて24時間培養後、培養上清を回収し、培養上清中に含まれるIL-6の濃度を市販のELISAキット(ENDOGEN, #EH2-IL-6)により測定した。被験化合物のIL-6産生抑制作用は溶媒処置群と比較することにより評価した。結果を表2に示す。

【0066】

【表3】表2

化合物番号	IL-6産生抑制作用 (% of inhibition)
2	41
3	41
15	41
19	48
21	57

【0067】

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 P 35/00
37/00

A 6 1 P 35/00
37/00

(72)発明者 近藤 和行

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 小堀 武夫

千葉県印旛郡印旛村美瀬1-8-7

(72)発明者 長南 具通

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 合田 賢一

大阪府豊中市神州町2-55

(72)発明者 佐野 陽子

神奈川県横浜市磯子区杉田3-11-12

(72)発明者 辻 智子

神奈川県横浜市金沢区能見台6-12-2

(72)発明者 杉本 貴久男

神奈川県津久井郡藤野町佐野川1780

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 CC25

CC92 DD06 DD12 DD25 EE01

4C086 AA02 AA03 BC13 GA04 GA07

GA08 MA04 NA14 ZB07 ZB15

ZB26 ZC02